



Kongress-Reisestipendium der GPP: NACFC Kongress 2024 in Boston, MA, USA

Anita Balázs und Laura Schaupp,

Postdocs an der Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin,
Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Marcus Mall



Dr. Anita Balázs



Dr. Laura Schaupp

Vorwort

Die Einführung der hochwirksamen CFTR-Modulatortherapie hat die Versorgung von Menschen mit Mukoviszidose revolutioniert und deren Gesundheitszustand, sowie Lebensqualität und -erwartung grundlegend zum Positiven verbessert.

Dennoch sprechen etwa 10 % der Menschen mit Mukoviszidose aufgrund ihres Mutationsstatus nicht auf die Modulatortherapie an und bei erwachsenen Patientengruppen mit fortgeschrittener Lungenerkrankung tritt trotz 12-monatiger Modulatortherapie keine Normalisierung des Entzündungslevels und des Infektionsgeschehens ein. Es werden daher dringend zusätzliche und innovative Therapiestrategien benötigt, die eine effektive Behandlung von allen Menschen mit Mukoviszidose ermöglichen.

Konferenzen mit Experten auf dem Gebiet der Mukoviszidose-Forschung können durch den geförderten, wissenschaftlichen Austausch erste Anreize und Ideen zur Entwicklung potentieller Therapien geben. Der Kongress, welcher von der nordamerikanischen Mukoviszidose-Stiftung (North American Cystic Fibrosis Foundation, NACFC) organisiert wird, bietet bspw. eine solch einzigartige Plattform, auf welcher spannende und neue Erkenntnisse nicht nur aus der Grundlagenforschung, sondern auch aus der translationalen und klinischen Forschung ausgetauscht werden.

Über den Kongress

Die NACFC ist ein jährlich stattfindender Kongress und dieses Jahr hielt Boston, MA, USA, vom 25. – 28.9.24 die Gastgeberrolle inne. Diese Konferenz bietet einem großen internationalen Publikum an Experten auf dem Gebiet der Mukoviszidose-Behandlung/Forschung eine großartige Plattform zum Wissensaustausch, Weiterbildung und Kooperationsaufbau, welches durch ein vielfältiges Programm, bestehend aus Plenarvorträgen, Symposien, Workshops und interaktiven Posterpräsentationen, ermöglicht wird. Hier kommen Ärzt:innen, Pflegekräfte und Wissenschaftler:innen aus der Akademie und der Pharmaindustrie zusammen, um sich nicht nur über den aktuellen Stand der Mukoviszidose-Forschung auszutauschen, sondern es wird auch intensiv über innovative Therapiestrategien diskutiert. Dabei wird ein gemeinsames Ziel verfolgt: die Lebensqualität von allen Menschen mit Mukoviszidose, unabhängig des Mutationsstatus, weiterhin zu verbessern und kontinuierlich der Heilung dieser seltenen genetischen Erkrankung näher zu kommen.

Das Reisestipendium der GPP trug wesentlich dazu bei, uns die Teilnahme an dieser für uns sehr wichtigen Konferenz zu ermöglichen, und durch die Vorstellung unseren Forschungsdaten als Vortrag (Dr. Schaupp) und Posterpräsentation (Dr. Balázs) somit einen aktiven Beitrag zum gemeinsamen wissenschaftlichen Austausch zu leisten.

Kongress-Highlights

Die Einführung der Therapie mit den CFTR Modulatoren Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI; Trikafta) ist nach wie vor ein Meilenstein in der Behandlung von Menschen mit Mukoviszidose, welche signifikant positive Auswirkung auf die Lebensqualität hat. Dennoch sind die Effekte dieser Therapie auf das Infektionsgeschehen in Verbindung mit Entzündungsreaktionen noch nicht vollständig aufgeklärt. Daher beschäftigte sich der Workshop “Effect of CFTR modulator therapy on infection & inflammation“ genau mit dieser Fragestellung. Hier wurden sechs Ärzt:innen und Forscher:innen zum Vortrag eingeladen, die Daten zur Infektionsdynamik unter Modulatortherapie vorstellten und welche Auswirkung dies auf Entzündungs-/Immunreaktionen in den Atemwegen hat. Ebenfalls wurden Erfahrungen aus der Praxis mit der Behandlung mit

CFTR Modulatoren diskutiert und wie diese die Lebensqualität und -erwartung der Patienten beeinflusst.

Ein Augenmerk lag hier u. a. auf der Häufigkeit von Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien, die unter Modulatortherapie deutlich abnahm, allerdings immer noch vereinzelt bei Patient:innen auftreten. Es wurden auch neue Einblicke in die genetische Entwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb der Lunge gegeben und gezeigt, dass ETI Lungenregion-abhängige Effekte auf das Wachstum von *Pseudomonas* und das Entzündungsgeschehen hat. Zudem rückt die Untersuchung des Zellmetabolismus vermehrt in den Forschungsfokus, da dieser wesentlich mit der Aktivität von Immunzellen zusammenhängt und es zeigt sich, dass ETI einen großen Einfluss darauf hat. Des Weiteren belegen verschiedene Observationsstudien, darunter auch die unter der Leitung von Prof. Dr. Marcus Mall an der Charité durchgeführten Studie, dass die Therapie mit ETI deutliche Verbesserungen in der Viskoelastizität des Atemwegsschleims, dem Atemwegsmikrobiom, der Inflammation und dem Proteom erzielt, jedoch keine Normalisierung der Entzündungen und chronischen Infektionen in den Atemwegen von Patient:innen mit Mukoviszidose eintritt. Zudem profitieren etwa 10 % aller Patient:innen mit Mukoviszidose aufgrund ihres Mutationsstatus nicht von der hochwirksamen Modulatortherapie. Die Erforschung neuer molekularer Therapieansätze ist daher unbedingt erforderlich, um möglichst alle Menschen mit Mukoviszidose effektiv behandeln zu können. Integrative Analysen von Multi-omics-Daten

gekoppelt mit klinischen Parametern sind in der Forschung ein sehr hilfreiches Tool, um molekulare Krankheitsmechanismen besser verstehen zu können und auf diese Weise neue, potentielle therapeutische Targets identifizieren zu können. Erste Ergebnisse aus solch einer computerunterstützten Analyse, in der Mikrobiom-/Proteom- und klinische Daten zu den longitudinalen Effekten der Therapie mit ETI integrativ betrachtet worden sind, wurden im Vortrag von Dr. Laura Schaupp vorgestellt. Auf Basis dieses Datensets konnte gezeigt werden, dass aus über 30 gemessenen klinischen Parameter/Biomarker vor allem die viskoelastischen Eigenschaften des Atemwegsschleims und Inflammationsmarker einen starken Einfluss auf die Zusammensetzung der Atemwegsmikrobiota besitzen. Aus der integrativen Datenanalyse wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen kommensalen bzw. pathogenen Bakterienfamilien und bestimmten klinischen Parameter/Biomarker sehr deutlich. In einem weiteren Schritt konnten sogar pathogene Keime, die charakteristisch in den Atemwegen von Mukoviszidose-Patient:innen zu finden sind, mit spezifischen biologischen Prozessen in Verbindung gebracht werden, die hauptsächlich mit Entzündungsreaktionen assoziiert sind. Diese komplexe, integrative Datenanalyse ist zwar noch nicht vollständig abgeschlossen, besitzt jedoch das Potential zu einem besseren Verständnis über die pathophysiologischen Mechanismen dieser Lungenerkrankung beizutragen und somit die Entwicklung von neuen, effektiven Therapiestrategien für Menschen mit Mukoviszidose voranzubringen.

Das Symposium "The impact of highly effective modulator therapy on the vicious cycle of obstruction, infection & inflammation" war ebenfalls von großem Interesse. Hier wurden vier internationale Expert:innen eingeladen, die über das aktuelle Verständnis der Auswirkungen der Modulatortherapie auf die Mukusobstruktion bei Patient:innen und auch über die Limitationen



Abbildung 1: Dr. Laura Schaupp während ihres Vortrags zum Thema "Integrative computational analysis of longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on sputum microbiome and proteome in patients with cystic fibrosis".

dieser Therapie in Bezug auf die Behandlung von Entzündungen referierten, sowie Möglichkeiten aufzeigten, wie Ergebnisse aus den neuesten Studien in Behandlungsentscheidungen angewendet werden können.

Insbesondere verfolgt hier das in Frankreich initiierte und nationale "Compassionate-Use"-Programm einen interessanten Ansatz: die Wirksamkeit von ETI wird speziell in Patientengruppen untersucht, die aufgrund ihres CFTR-Genotyps eigentlich nicht für eine Modulatortherapie in Frage kommen. Im Gegensatz zur amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung von ETI nicht auf andere Mutationen ausgeweitet, obwohl neue *in vitro*- und *in vivo*-Daten darauf hindeuten, dass auch Patienten mit seltener Mutationen, die zu einem Prozessierungsdefekt des CFTR Proteins führen, von der Therapie mit ETI profitieren könnten. Die "Compassionate-Use"-Studie demonstrierte, dass etwa 50 % aller getesteter Menschen auf die Therapie mit ETI ansprechen, jedoch aufgrund ihrer Mutation außerhalb dieser Studie keinen Zugang zu dieser Therapie bekommen. Diese Daten werfen daher die Frage auf, ob und wann die Behörden weitere Mutationen in die Zulassung aufzunehmen, um somit einer größeren Patientengruppe den Zugang zu einer hochwirksamen Therapie zu ermöglichen. Ein weiterer, wichtiger Aspekt in Zeiten der hochwirksamen CFTR-Modulatortherapie liegt in der Beobachtung von Langzeiteffekten auf den Krankheitsverlauf. Verschiedene internationale Observationsstudien zeigen, dass durch ETI bei jugendlichen und erwachsenen Patientengruppen zwar eine deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik erzielt werden kann, jedoch im Vergleich zu einem gesunden Zustand, immer noch Abnormalitäten in den viskoelastischen Eigenschaften des Atemwegsschleims, im Entzündungslevel und der bakteriellen Keimlast bestehen, wodurch die Notwendigkeit nach Langzeitstudien deutlich wird. In diesem Kontext wird nun spannend zu beobachten sein, inwieweit sich ein früherer Therapiebeginn bereits im Kindesalter (2024 wurde in Europa die Therapie mit ETI ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen) langfristig auf die Lungenerkrankungen auswirkt, ob dadurch Lungengewebeschäden verhindert werden können und eine tatsächliche Normalisierung der Entzündung und Infektion erreicht werden kann.



Abbildung 2: Dr. Anita Balázs bei der Posterpräsentation ihrer Arbeit zu „Inflammation induces SLC26A9-mediated chloride secretion in healthy but not in cystic fibrosis airway epithelium“.

Im Workshop "Airway Ions, Fluid and Mucus Transport" stand die Entwicklungsbiologie CFTR-exprimierender Zellen im Vordergrund und inwieweit diese Atemwegszellpopulationen die Physiologie der Atemwege beeinflusst. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf Ionozyten, ein erst kürzlich identifizierter Atemwegszelltyp der Lunge, und wie diese funktionell zur Regulierung der Oberflächenflüssigkeit in den Atemwegen beitragen. Ebenfalls wurden interessante Daten zur detaillierten Analyse der sekretorischen Zellen der kleinen Atemwege vorgestellt. Diese besitzen eine Schlüsselfunktion in der epithelialen Ionen- und Flüssigkeitssekretion und spielen somit möglicherweise bei der Entwicklung von Mukoviszidose eine wichtige Rolle. Darüber hinaus wurden funktionelle Daten zum CFTR-vermittelten Chloridtransport in verschiedenen Zelltypen der Atemwege vorgestellt, die durch genetisch veränderte, aus induzierten pluripotenten Stammzellen abgeleitete Epithelkulturen der Atemwege ermöglicht wurden.

Ein weiteres Highlight dieser Konferenz war die offizielle Postervorstellung in der riesigen „Poster Hall“, bei der die Konferenzteilnehmer:innen eine hervorragende Gelegenheit

hatten sich über aktuelle Forschungsdaten einen Überblick zu verschaffen und sich auch aktiv mit den Posterpräsentierenden auszutauschen. Hier stellte Dr. Balázs die neuesten Ergebnisse ihrer Studien zum alternativen Chloridtransporter SLC26A9 in Epithelzellen der Atemwege vor, der als ein vielversprechendes, Mutation-agnostisches therapeutisches Target bei Mukoviszidose fungiert. Sie zeigte, dass SLC26A9 sowohl in gesunden als auch in Mukoviszidose-Atemwegszellen einen wichtigen Transportweg für die transepitheliale Chloridsekretion darstellt. Die Diskussion dieser vorläufigen Ergebnisse mit Experten auf dem Gebiet der Epithelphysiologie war eine sehr bereichernde Erfahrung. Ihr Beitrag lieferte wertvolle Erkenntnisse und wird zukünftigen Studien eine neue Richtung geben.

Zum Kongressende lädt die NACF-Stiftung traditionell alle Teilnehmer:innen zu einer Abschlussveranstaltung in entspannter Atmosphäre ein, die sich stets großer Beliebtheit erfreut. Hier hat jede und jeder noch einmal die Gelegenheit zusammenzukommen und gemeinsam das Ende der NACFC bei leckerem Essen, Getränken und ausgelassener Stimmung ausklingen zu lassen.

Schlussbemerkungen

Auf der diesjährigen NACFC in Boston sind fast 5.000 Teilnehmer:innen zusammengekommen und es war durchweg eine großartige Energie und Motivation zum Weitermachen zu spüren. Auch die Präsenz von Menschen auf der Konferenz, die mit Mukoviszidose leben müssen, ihr Anliegen und ihre aktive Arbeit in der NACF-Stiftung waren sehr prägend und verdeutlichte einmal mehr die Wichtigkeit unserer Arbeit als Arzt/Ärztin und Forscher/in den wissenschaftlichen Fortschritt voranzutreiben, um die Gesundheit und Lebensqualität von Menschen mit Mukoviszidose zu verbessern. Zudem bietet diese Konferenz für uns eine ausgezeichnete Gelegenheit sich mit führenden Experten auf dem Gebiet zu vernetzen und sich über den Stand der neuesten Arbeiten zu informieren, die für unsere Forschung relevant sein können und auch neue Denkanstöße zur weiteren Therapieentwicklung geben.

Wir bedanken uns herzlichst bei der GPP, die uns durch das Reisestipendium die Teilnahme an dieser eindrucksvollen Konferenz ermöglicht hat.



Abbildung 3: Dr. Anita Balázs (2. v. re.) und Dr. Laura Schaupp (2. v. li.) mit Kolleg:innen in der NACFC Poster Hall.